

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

EP 877005 ~
BK

① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

② Offenlegungsschrift
③ DE 197 20 312 A 1

④ Int. Cl. 5:
A 61 K 31/70

DE 197 20 312 A 1

⑤ Aktenzeichen: 197 20 312.4
⑥ Anmeldetag: 15. 5. 97
⑦ Offenlegungstag: 19. 11. 98

⑧ Anmelder:
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

⑨ Erfinder:
Boßlet, Klaus, Dr., Gaithersburg, Md., US; Czech,
Jörg, Dr., 35041 Marburg, DE; Gerken, Manfred, Dr.,
35041 Marburg, DE; Straub, Rainer, Dipl.-Ing.,
35039 Marburg, DE; Blumrich, Matthias, Dr., 35435
Wettenberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingesetzten Unterlagen entnommen

⑩ Zubereitung mit erhöhter in vivo Verträglichkeit
⑪ Eine Zubereitung, enthaltend einen
Glykosyl-Y-(C(=Y)-X-1₀-W(R)_n-X-C(=Y)-Wirkstoff, Zucker
oder Zuckeralkohol, zweiwertige Ionen und einen phar-
mazeutisch verträglichen Träger weist verbesserte in vivo
Verträglichkeit auf.

DE 197 20 312 A 1

Beschreibung

Die Therapie bösartiger Tumore, entzündlicher Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen ist neben der unzureichenden Wirksamkeit der Therapeutika mit starken Nebenwirkungen verbunden. Dieser Mangel kann hauptsächlich mit der zu geringen in vivo Verträglichkeit der eingesetzten Wirkstoffe erklärt werden.

Die Erfindung beweckt, durch Modifizierung der Zubereitung die Verträglichkeit von Wirkstoffen in der Therapie zu verbessern und gegebenenfalls die Wirksamkeit zu erhöhen.

Die Erfindung betrifft daher eine Zubereitung, enthaltend

10 1) eine Verbindung der Formel I,

Glykoyl-Y-[C(=Y)-X-]_p-W(R)_n-X-C(=Y)-Wirkstoff (I)

worin

15 Glykoyl ein enzymatisch abspaltbares Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist.
W ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphat mit konjugierten Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung

des Glykoyrests zyklisierendes Aminosäuredervat ist,

wobei der Substituent

20 R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methylicarbonyl, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-alkylamid ist,

p 0 oder 1 ist,

n eine ganze Zahl ist,

X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist und

Y Sauerstoffatom oder NH ist, und

25 Wirkstoff eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpfte Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet.

2) Zucker und/oder Zuckeralkohol,

3) zweiwertiges Ion und

4) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

30 Unter dem Begriff Wirkstoff werden Verbindungen wie Anthrazyklin, vorzugsweise Doxorubicin, 4'-epi-Doxorubicin, 4- oder 4'-Desoxydoxorubicin oder eine Verbindung vorzugsweise aus der Gruppe Etoposide, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid, Vindezin, Vinblastin, Vincristin, Teniposid, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Muscarin, Oxyphenbutazone, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 5-Fluouracil, Methotrexat, Diclofenac, Flufenaminsäure, 4-Methyaminophenazon, Theophyllin, Nifedipin, Mitomycin C, Mitoxantron, Camptothecin und Camptothecinderivate, m-AMSA, Taxol, andere Taxane, Nocodazole, Colchicin, Pafetinadine, Cyclophosphamid, Rachelemycin, Cisplatin, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas, Phosphoramid-Senfgas, Verrucaria A, Neocarzinostatin, Calicheamicin, Dynemicin A, Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrosin, Rhothulin-derivate, Retinoläsure, Buttersäure, Phorbolester, Dimethylsulfoxid, Aclacinomycin, Progesteron, Buserelin, Tamoxifen, Mifepristone, Onapriston, N-(4-aminobutyl)-5-chloro-2-naphthalensulfonamid, Pyridoxylazol-2-on, Quinolyl-, Isoquinolylazolone-2-on, Stauroporin, Ethanolamin, Verapamil, Forkolin, 1,9-Dideoxiforkolin, Quinin, Quinidin, Rererpin, 18-O-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybutyl)-reserpal, Loidamycin, Butiromycin, Diethylidihiocarbamid, Cyclosporin A, Rapamycin, Aztreonam, Chloramphenicol, Hydroxycrotoneureamid-Derivat-2, Lefusonmid, 15-Deoxyspergualin, FK 506, Ibuprofen, Indometacin, Aspirin, Sulfasalazin, Penicillamin, Chloroquin, Dexemetamose, Progesinol, Mefenamidsäure, Paracetamol, 4-Aminophenazon, Muskolin, Orcipresalin, Isonaprilin, Amilorid, p-Nitrophenylguanidinbenzotet oder deren durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen zusätzlich substituierte Derivate bedeutet verstanden.

n ist eine ganze Zahl von 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6.

Unter dem Begriff Zucker werden Aldosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen verstanden, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker oder Uronsäuren. Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galactosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosone, Galactonate oder Mannosone.

Zuckeralkohole entstehen beispielsweise durch Reduktion der obengenannten Zucker; dazu gehören Glucitol, Mannitol (Mannit), Sorbitol, Glycerol oder Inositol.

Unter dem Begriff "zweiwertige Ionen" werden beispielsweise zweiwertige Metallionen von Ca, Mg, Fe, Cu oder Ni verstanden.

35 Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I eingesetzt, worin
W ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent
R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methylicarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-alkylamid ist und
p 0 oder 1 ist,
n 1 bis 4 ist,
X Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,

Y Sauerstoffatom oder NH ist,

und Wirkstoff eine Verbindung wie oben beschrieben bedeutet.

40 Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I eingesetzt, worin Glykoyl ein Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist, insbesondere ein alpha- oder beta-O-glycosidisch verknüpfter D-Glucosyl-, D-Glucopyranosyl-, D-Galactopyranosyl-, N-Acetyl-D-glucosaminyl, N-Acetyl-D-galactosaminyl-, D-Mannopyranosyl- oder L-Fucopyranosylrest.
W ein Phenylrest oder ein monosubstituierter Phenylrest ist, wobei der Substituent

R-Methoxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl oder Sulfonamid ist und die übrigen Wasserstoffatome sind

X O, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylenmethylamino ist und

Y O oder NH ist und

Wirkstoff eine Verbindung wie oben beschrieben bedeutet.

Bevorzugt werden Verbindungen eingesetzt, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Glykosyrest durch enzymatische Hydrolyse abgespalten werden kann, daß der Spacer durch chemische Hydrolyse spontan abgespalten werden kann, daß der Wirkstoff ein Pharmazeutikum oder eines seines durch Einführung zusätzlicher Hydroxy-, Amino- oder Imino-gruppen erhaltenen Derivate ist, daß sie hydrophiler ist als der Wirkstoff, daß sie in vivo zu weniger toxischen Reaktionen führt als der Wirkstoff als solcher, daß der Wirkstoff eine pharmakologisch wirksame Substanz ist, daß der Wirkstoff

... eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen zusätzlich substituiert ist und das Tumorwachstum verlangsamt, daß der Wirkstoff ein Standardzytosatikum ist, daß der Wirkstoff ein Antimetabolit ist, daß der Wirkstoff 5-Fluorocytidyl-5-Fluorouridin, Cytosinarabinosid oder Methotrexat ist, daß der Wirkstoff eine in die DNA interkalierende Substanz ist, daß der Wirkstoff Doxorubicin, Daunomycin, Idarubicin, Epirubicin oder Mitoxantron ist, daß der Wirkstoff die Topoisomerase I + II hemmt, daß der Wirkstoff Camptothecin und Camptothecinderivate, Etoposid oder 10

M-AMSA ist, daß der Wirkstoff ein Tubulinbemmer ist, daß der Wirkstoff Vincristin, Vinblastin, Vindezin, Taxol und Taxane, Nocodazole, Colchicin oder Etoposid ist, daß der Wirkstoff ein Alkylant ist, daß der Wirkstoff Cyclophosphamid, 15

Mitomycin C, Rachelmycin, Cisplatin, Phosphoramid-Senfag, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfag oder N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin ist, daß der Wirkstoff Neocarzinostatin, Calicheamicin, Epothiostat A-C, Dynemicin oder Esperamicin A ist, daß der Wirkstoff eine Ribosomen inaktivierende Verbindung ist, daß der Wirkstoff Verucarin A ist, daß der Wirkstoff eine Tyrosinphosphokinaseinhibitor ist, daß der Wirkstoff Quercetin, Genistein, Erbsatin, Tyrphostin oder Rohitukin-Derivat ist, daß der Wirkstoff ein Differenzierungsinduktör ist, daß der Wirkstoff Reino-20

säure, Buttersäure, Phorbolester, DMSO oder Aclacinomycin ist, daß der Wirkstoff ein Hormon, Hormonagonist bzw. Hormonantagonist ist, daß der Wirkstoff Progesteron, Buserelin, Tamoxifen oder Onapristrol ist, daß der Wirkstoff eine 25

Substanz ist, welche die pleiotrope Resistenz gegenüber Zytostatika verhindert, daß der Wirkstoff ein Calmodulin-Inhibitor ist, daß der Wirkstoff ein Protein kinase C-Inhibitor ist, daß der Wirkstoff ein P-Glykoproteininhibitor ist, daß der Wirkstoff ein Modulator der mitochondrial gebundenen Hexokinase ist, daß der Wirkstoff ein Inhibitor der γ -Glutamylcy-30

stein-synthetase oder der Glutathione-S-transferase ist, daß der Wirkstoff ein Inhibitor der Superoxiddismutase ist, daß der Wirkstoff einen Inhibitor des durch den Mak K167 definierten Proliferationsassoziierten Proteins im Zellkern sich teilenden Zellen darstellt, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die immunsuppressive Effekte ausübt, daß der Wirkstoff ein 35

Standardimmunsuppressivum ist, daß der Wirkstoff ein Makroid ist, daß der Wirkstoff Cyclosporin A, Rapamycin, FK 506 ist, daß der Wirkstoff Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Chlorambucil ist, daß der Wirkstoff eine 40

Substanz ist, die antiinflammatorische Wirkung hat, daß der Wirkstoff eine nicht steroidale antiinflammatorische Substanz ist, daß der Wirkstoff eine slow acting antirheumatic drug ist, daß der Wirkstoff ein Steroid darstellt, daß der Wirkstoff eine Substanz ist, die antiphlogistische, analgetische oder antipyretische Wirkung hat, daß der Wirkstoff ein Derivat 45

einer organischen Säure darstellt, daß der Wirkung ein nicht saures Analgetikum, Antiphlogistikum darstellt, daß der Wirkstoff Oxyphenbutazon ist, daß der Wirkstoff ein Lokalanästhetikum ist, daß der Wirkstoff ein Antiarrhythmikum ist, 50

daß der Wirkstoff ein Ca²⁺-Antagonist ist, daß der Wirkstoff ein Antihistaminikum ist, daß der Wirkstoff ein Hemmstoff der Phosphodiesterase ist, daß der Wirkstoff ein Parasympathomimetikum ist, daß der Wirkstoff ein Sympathomimetikum ist oder daß der Wirkstoff eine Substanz mit inhibitorischer Wirkung auf die humane Urokinase ist; und außerdem 55

Verbindung, dadurch gekennzeichnet, daß der Glykosyrest ein alpha- oder beta-O-glycosidisch verknüpfter D-Glucuro-60

nyl-, D-Glucopyranosyl-, D-Galactopyranosyl-, N-Acetyl-D-glucosaminyl-, N-Acetyl-D-galactosaminyl-, D-Manopy-65

ranosyl- oder L-Fucopyranosylrest ist, daß als 4'-O-[4-(alpha-D-Glucopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid, 70

N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-nitro-benzylcarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz (Verbindung II), N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-chloro-benzylcarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz;

N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-nitro-benzylcarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz, 75

N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-chloro-benzylcarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz,

N-[4-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-nitro-benzylcarbonyl]-daunorubicin,

N-[4-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-chloro-benzylcarbonyl]-daunorubicin,

N-[4-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-fluoro-benzylcarbonyl]-daunorubicin,

N-[4-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-nitro-benzylcarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,

N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-chloro-benzylcarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,

N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-fluoro-benzylcarbonyl]-doxorubicin Natriumsalz,

N-[2-O-(beta-D-Glucopyranosyluronate)-3-nitro-benzylcarbonyl]-daunorubicin Natriumsalz,

N-[2-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-nitro-benzylcarbonyl]-daunorubicin,

N-[2-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-chloro-benzylcarbonyl]-daunorubicin,

N-[2-O-(alpha-D-Galaktopyranosyl)-3-fluoro-benzylcarbonyl]-daunorubicin,

4'-O-[4-(beta-D-Glucopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid,

4'-O-[4-(alpha-D-Galactopyranosyloxy)-phenylaminocarbonyl]-etoposid,

4'-O-[4-(beta-D-Glucuroyloxy)-3-nitro-benzylaminocarbonyl]-etoposid,

4'-O-[4-(beta-D-Glucuroyloxy)-3-chloro-benzylaminocarbonyl]-etoposid,

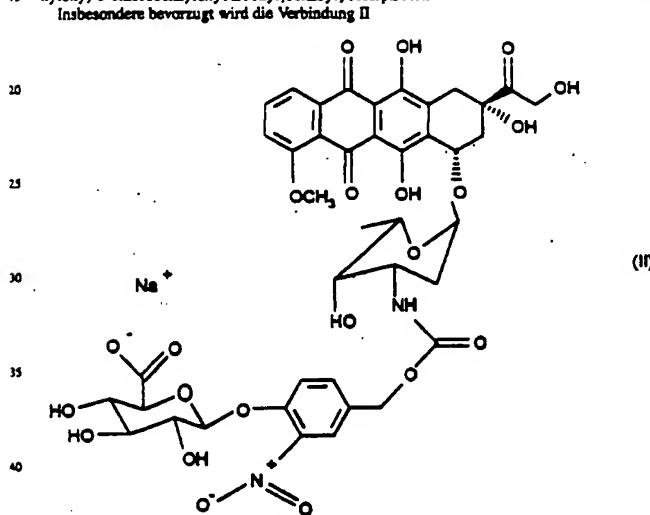
1-N-[4-(beta-D-Glucuroyloxy)-benzylcarbonyl]-mitomycin C,

14-O-[4-(beta-D-Glucuronoyloxy)-3-nitrobenzylaminocarbonyl]-doxorubicin,

4-O-[4-(beta-D-Glucuronoyloxy)-benzylaminocarbonyl]-4-hydroxy-1-N-(bis-2-chlorethyl)-emilin,

4-O-[4-beta-D-Glucuronoyloxy)-benzylaminocarbonyl]-terfenatin,

3'-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylaminocarbonyl]-terbutalin,
 3'-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylaminocarbonyl]-fenoterol,
 1'-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylaminocarbonyl]-salbutamol,
 3-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylaminocarbonyl]-muscarin,
 5 4-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylaminocarbonyl]-oxphenbutazone,
 2-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylaminocarbonyl]-salicylsäure,
 N-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylloxycarbonyl]-diclofenac,
 N-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylloxycarbonyl]-flufenaminsäure,
 10 4-N-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylloxycarbonyl]-4-methylaminophenazon,
 7-N-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylloxycarbonyl]-theophyllin,
 1-N-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-benzylloxycarbonyl]-nifedin,
 (4-(beta-D-glucuroxyloxy)-3-nitrobenzyl)-2-[1-cyano-1-(N-4-trifluormethylphenyl)-carbamoyl]propen-1-yl-carbonat,
 3'-N-[4-(alpha-D-Galactosylloxycarbonyl)-4-aminobenzylloxycarbonyl]doxorubicin,
 9-O-[4-(beta-D-Glucuroxyloxy)-3-chlorobenzylloxycarbonyl]-quinin oder 18-O-(3,5-Dimethoxy-4-[4-beta-D-glucuroxyloxy)-3-chlorobenzylloxycarbonyl]benzoyl]-reserpat ist.
 15 Insbesondere bevorzugt wird die Verbindung II



als Wirkstoff eingesetzt, sowie Mannitol als Zuckeralkohol und Ca^{2+} als zweiwertiges Ion.

Die Herstellung der Verbindung der Formel I erfolgt beispielsweise wie in EP 0 751 144 beschrieben.

Die Verbindung II wird in einer Menge von 1 bis 1000 mg/kg Lebendgewicht eingesetzt, bevorzugt von 5 bis 500 mg/kg.

Liegt eine kälische Zubereitung vor, wird Mannitol in einer Menge von 1 mg/ml bis 150 mg/ml, bevorzugt von 10 bis 100 mg/ml, insbesondere 50 mg/ml eingesetzt. In einer löslichen Zubereitung werden Ca^{2+} -Ionen, beispielsweise als CaCl_2 in einer Menge von 0,01 mg/ml bis 10 mg/ml, bevorzugt von 0,05 bis 2 mg/ml, insbesondere von 0,4 mg/ml $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ eingesetzt.

Die erfundungsgemäße feste Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- akuten immunologischen Ereignissen wie Sepsis, Allergie, Graft-versus-Host- und Host-versus-Graft-Reaktionen

- Autoimmunerkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, multipler Sklerose

- Psoriasis, atopischer Dermatitis, Asthma, Urtikaria, Rhinitis, Uveitis

- Leberfibrose, zystische Fibrose, Kohritis

- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumors, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs.

Die erfundungsgemäße feste Zubereitung kann auch Kombinationspräparate oder Kompositionen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinanderstellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und demselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können. Erfundungsgemäß können die Komponenten 1, 2 und 3 auch in nebeneinanderliegenden, getrennten Arzneiformen vorliegen, insbesondere dann, wenn die Arzneiformen von den räumlichen Abmessungen bei einer Applikation erschweren. Dies gilt besonders für die oralen Formen, da häufig von den räumlichen Abmessungen bei einer Applikation erschweren. Dies gilt besonders für die oralen Formen, da häufig

bei älteren Patienten eine Abreißung gegen große Tabletten oder Kapseln vorherrscht. Zwingend ist, daß die getrennt, nebeneinander vorliegenden Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Einnahme hergerichtet sind. Dabei können auch unterschiedliche Formen, z. B. Tablette und Kapsel, nebeneinander vorliegen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäß Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Komponenten 1), 2) und 3) und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Dernreichungsform verarbeitet.

Die erfundungsgemäß feste Zubereitung kann als Dosisreinheit in Form von Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikrokapseln), Tabletten (einschließlich Dragees und Pillen) oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmaterial die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z. B. als Pulver, Gel, Emulsion, Dispersion oder Lösung vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale (perorale) Formulierungen mit den drei Komponenten 1), 2) und 3) herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung (Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die transdermale Applikation in Form von Salben, Cremes oder orale Applikation von Lösungen, die die erfundungsgemäß Zubereitung enthalten, möglich. Ferner können die Verbindungen der Formel I auch als Lyophilisat vorliegen, das vor Applikation mit einer Lösung enthaltend 5% Mannitol und 0,4 mg $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}/\text{ml}$, (pH- ungefähr 7) rekonstituiert wird.

Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffin, Stärke, Tragacanth, Zellulosederivate, Polyethylenglycole, Silicone, Bentonite, Talkum, Zinkoxid, Milchzucker, Kieselstreu, Aluminiumhydroxid, Kalziumsilikat und Polyazidpulver oder Gemische dieser Stoffe.

Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach üblichen Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kapseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfssstoffe wie Gelatine, Agarose, Stärke (z. B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), (Cellulose wie Ethylcellulose, Siliziumdioxid, verschiedene Zucker wie Milchzucker, Magnesiumcarbonat und/oder Kalziumphosphate. Die Dragierung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, synthetische Zelluloseester, oberflächenaktive Substanzen, Weichmacher, Pigmente und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der Technik. Zur Herstellung der Zubereitungen kann jedes übliche Fließregulierungs-, Schnier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel verwendet werden.

Die anzuwendende Dosierung ist selbsterklärend abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d. h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen, (falls vorhanden) der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder der Häufigkeit der Behandlung. Die Dosierungen werden beispielsweise einmal bis dreimal pro Woche (intravenös) (i.v.) verabreicht.

Die Menge der Wirkkomponenten hängt naturgemäß von der Zahl der Einzeldosierungen und auch von der zu behandelnden Krankheit ab. Die Einzeldosierung kann auch aus mehreren, gleichzeitig verabreichten Dosisreinheiten bestehen.

Beispiele

Pharmakologische Prüfung

Als Versuchstiere dienen tumortragende Nacktmäuse des NMRI Anzuchstzimmers mit einem Körpergewicht von 17 bis 25 g. Es werden pro Versuchsgruppe 6 bis 8 Tiere eingesetzt. Die Tiere erhalten eins i.v. Applikation der Verbindung II in gelöster Form mit physiologischer Kochsalzlösung (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle I beschrieben in 0,9% NaCl), Mannitol (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle I beschrieben in einer 5%igen Mannitollösung in Wasser pH 7), und einer erfundungsgemäß Zubereitung enthaltend Verbindung II, CaCl_2 und Mannitol (Dosis von Verbindung II wie in Tabelle I beschrieben in einer 5%igen Mannitollösung mit 0,4 mg $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$). Die Applikation erfolgt am 1., 4. und 8. Tag. Das Gewicht der Tiere sowie das Wachstum des Lovo-Tumors wird in 3- bis 4-tägigen Abständen während des gesamten Experiments bestimmt. Die Überlebensrate wird täglich erfaßt. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

| 5 galenische Formulierung | 10 Dosis mg/kg (3x) | 15 Wachstumsverzögerung des Tumors (T-C) | 20 minimales T/C Verhältnis (%) (Tag) | 25 Mittelwert des Minimalgewichtes (%) (Tag) | 30 tote Tiere (%) (Tag) |
|-------------------------------|---------------------|--|---------------------------------------|--|-------------------------|
| | | 200 % 400 % | | | |
| physiologische Kochsalzlösung | 225 | 3,9 19,3 | 40 41 | 78 9 | 33 6,11 |
| Mannitol | 350 | n.e. n.e. | 85 4 | 78 4 | 100 4,8 |
| Ca/Mannitol | 400 | 17,3 18,8 | 17 14 | 72 8 | 17 19 |
| | | 19,6 28 | 13 23 | 82 10 | 0 |

n.e. nicht erreicht

(T-C) 200% bedeutet: Verdopplungszeit des Tumors (Tumorvolumen) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Verdopplungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.

(T-C) 400% bedeutet: Vervierfachungszeit des Tumors (Tumorvolumen) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Vervierfachungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.

minimales T/C Verhältnis (%) bedeutet: niedrigster % Wert des Tumorwachstums der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

minimales T/C Verhältnis (Tag) bedeutet: Tag an dem das Tumorwachstum der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am niedrigsten ist.

Durch i.v. Applikation der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung mit einer Dosis von 3 x 225 mg/kg wird nur ein schwacher anti-tumoraler Effekt erzielt. (T-C (200%): 3,9 Tage). Die Gewichtsabnahme (ein Maß für die Nebenwirkungen der Verbindung II) ist allerdings bereits relativ stark (24% Gewichtsabnahme und 33% tote Tiere).

Die i.v. Applikation von 3 x 350 mg/kg der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung führt zum schnellen Tod aller Versuchstiere.

Applikation von 3 x 350 mg/kg der Verbindung II in Mannitol führt zu deutlichen antitumoralen Effekten (T-C (200%): 17,3 Tage) und einer moderaten Verträglichkeit (Gewichtsabnahme 28% und 17% tote Tiere).

Verabreichung von 3 x 400 mg/kg der Verbindung II in Ca/Mannitol induziert starke anti-tumorale Effekte (T-C (200%): 19,6 Tage) und ist für die Versuchstiere gut verträglich. (Gewichtsabnahme 18%, keine toten Tiere).

Ähnliche vorteilhafte Beobachtungen werden in Experimenten in Macaca fasciularis Affen nach i.v. Applikation von 3 x 120 mg/kg Verbindung II in der Ca/Mannitol Lösung gemacht. Die Tiere überleben diese extrem hohe Dosis ohne gravierende Anzeichen von Nebenwirkungen. Bei einer Lösung der Verbindung II in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,35, werden maximal 1 x 40 mg/kg vertragen. Diese Studien belegen, daß die Verbindung II in der erfundungsgemäßen Ca/Mannitol Lösung nicht nur wesentlich besser verträglich, sondern auch deutlich wirksamer ist.

Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend
50 1) eine Verbindung der Formel I,

Glykosyl-Y[=C(=Y)-X-]p-W(R)n-X-C(=Y)-Wirkstoff (I)

woraus

Glykosyl ein enzymatisch abspaltbares Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist, W ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphat mit konjugiertem Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung des Glykosyrests cyclisiertes Aminosäurederivat ist, und wobei der Substituent R Wasserstoffatome, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methylcarboxyl, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-alkylamid ist,

55 p Null oder 1 ist,

n eine ganze Zahl ist,

X Sauerstoffatomen, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist,

60 Y Sauerstoffatomen oder NH ist, und Wirkstoff eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpft Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet,

2) Zucker und/oder Zuckeralkohol,

3) zweiwertiges Ion und

4) einen pharmazeutisch verträglichen Triglycerid.

3. Zubereitung genüB Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I eingesetzt wird, wo-

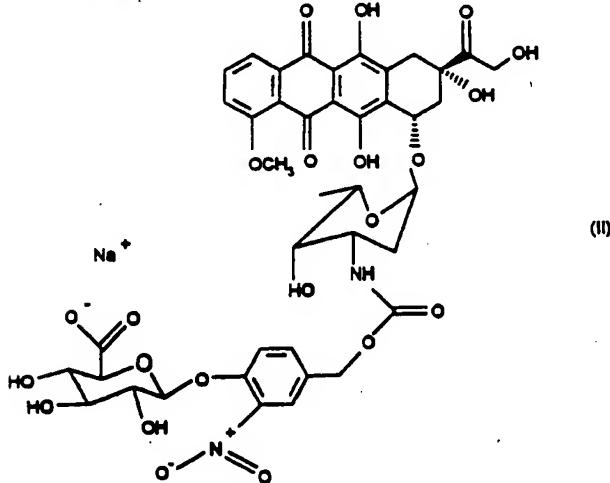
W ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent R Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methyloxycarbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C₁-C₄)-Alkylamid ist und n 0 oder 1 ist.

X Saureammonium-NH-Methylenoxy-Methylenamino oder Methylen-(C₁-C₄)-alkylamino ist.

X Sauerstoffatom, NH, Methylenox
X Sauerstoffatom oder NH in und

4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung

4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche I bis 3, darunter gesättigte, das ist Zubereitung als Lösung vorliegt und Ca^{2+} -Ionen, Mannitol und Verbindung II



卷之三

5. Zubereitung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 50 mg/ml Mannitol, 0,4 mg/ml $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ und 25 mg/ml Verbindung II gemäß Anspruch 4 enthält.

BK

Subject: [Fwd: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203]

Date: Mon, 02 Aug 1999 08:21:00 -0400

From: "James L Grant" <james.grant@bms.com>

Organization: Bristol-Myers Squibb

To: "Switzer, Joan" <joan.switzer@bms.com>, "Grant, James L" <grantj@bms.com>

----- Original Message -----

Subject: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203

Date: Sat, 31 Jul 1999 10:32:33 -0700 (PDT)

From: EDD Master Account <Dialog@eds.dialog.com>

To: grantj@bms.com

FILE348, UD=9930, SER. DDEPOTH2

File(s) searched:

File 348:European Patents_1978-1999/Jul W30
(c) 1999 European Patent Office

Sets selected:

| Set | Items | Description |
|-----|-------|-------------|
| 1 | 1 | EPOTHILON? |

Prints requested : ('*' indicates user print cancellation)

31jul 12:13:59 P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1
VIA EMAIL)

Total items to be printed: 1

Dialog user number: 73176
P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1 VIA EMAIL)

Record - 1

DIALOG(R)File 348:European Patents
(c) 1999 European Patent Office. All rts. reserv.

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP

ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE

GLYCOSYL-PRODRUG KONJUGAT MIT ERHOHTER VERTRAGLICHKEIT

GLYCOSYL-PRODRUG CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE

PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Brunningstrasse 50, 65929

Frankfurt

am Main, (DE), (applicant designated states:

AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD
20879, (US)

Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435

Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)

EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

Subject: [Fwd: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203]

Date: Mon, 02 Aug 1999 08:21:00 -0400

From: "James L Grant" <james.grant@bms.com>

Organization: Bristol-Myers Squibb

To: "Switzer, Joan" <joan.switzer@bms.com>, "Grant, James L" <grantj@bms.com>

----- Original Message -----

Subject: DDEPOTH2-P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203

Date: Sat, 31 Jul 1999 10:32:33 -0700 (PDT)

From: EDD Master Account <Dialog@eds.dialog.com>

To: grantj@bms.com

FILE348, UD=9930, SER. DDEPOTH2

File(s) searched:

File 348:European Patents_1978-1999/Jul W30
(c) 1999 European Patent Office

Sets selected:

| Set | Items | Description |
|-----|-------|-------------|
| 1 | 1 | EPOTHILON? |

Prints requested : ('*' indicates user print cancellation)

31jul 12:13:59 P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1
VIA EMAIL)

Total items to be printed: 1

Dialog user number: 73176
P254: PR S1/3,AB/ALL ADDR AD203 (AB items 1-1 VIA EMAIL)

Record - 1

DIALOG(R)File 348:European Patents
(c) 1999 European Patent Office. All rts. reserv.

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP

ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE

GLYCOSYL-PRODRUG KONJUGAT MIT ERHOHTER VERTRAGLICHKEIT

GLYCOSYL-PRODRUG CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE

PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Bruningstrasse 50, 65929

Frankfurt

am Main, (DE), (applicant designated states:

AT;BE;CH;CY;DE;DK;ES;FI;FR;GB;GR;IE;IT;LI;LU;MC;NL;PT;SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD
20879, (US)

Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435

Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)

EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

PRIORITY (CC, No, Date): DE 19720312 970515
 DESIGNATED STATES: AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR;
 IE; IT; LI;
 LU; MC; NL; PT; SE
 INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-047/48;

ABSTRACT EP 879605 A2 (Translated)

Composition comprises glycosylated drug derivative e.g.
 doxorubicin and
 optionally divalent ion
 Compositions containing a glycosylated drug derivative of
 formula (I)
 and/or its salts, a carrier and optionally divalent ions, is
 new:
 $G-Y-(C(-Y)-X)p)-W(R)n)-X-C(-Y)-A$ (I) Also claimed is the
 production of
 the preparation by processing the ingredients into a
 pharmaceutical
 dosage form. G = enzymatically cleavable poly-, oligo- or
 monosaccharide
 residue; W = aromatic or heteroaromatic residue, aliphatic
 residue
 containing conjugated double bonds or amino acid residue which
 cyclises
 after cleavage of G; R = H, Me, OMe, COOH, CN, COOMe, OH,
 NO_2), F, Cl,
 Br, sulphonyl, sulphonamide or (1-4C alkyl)-sulphonamide; p = 0
 or 1; n =
 integer; X = O, NH, methyleneoxy, methyleneamino or
 methylene-(1-4C)
 alkylamino; Y = O or NH; and A = biologically active agent
 bonded via a
 hydroxy, amino or imino group.

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 135

ABSTRACT EP 879605 A3

Eine Zubereitung, enthaltend einen
 Glykosyl-Y(-C(-Y)-X)p)-W(R)n)-X-C(-Y)-Wirkstoff, Zucker oder
 Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiwertige Ionen und einen
 pharmazeutisch
 vertraglichen Träger weist verbesserte in vivo Verträglichkeit
 auf.

ABSTRACT WORD COUNT: 23

LANGUAGE (Publication, Procedural, Application): German; German;
 German

FULLTEXT AVAILABILITY:

| Available Text | Language | Update | Word Count |
|------------------------------------|----------|--------|------------|
| CLAIMS A | (German) | 9848 | 494 |
| SPEC A | (German) | 9848 | 2157 |
| Total word count - document A | | | 2651 |
| Total word count - document B | | | 0 |
| Total word count - documents A + B | | | 2651 |

00969930

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

GLYCOSYL PRODRUG CONJUGATE WITH ENHANCED TOLERANCE

GLYKOSYL-PRODRUG CONJUGAT MIT ERHOETER VERTRAGLICHKEIT

GLYCOSYL-PRODRUG CONJUGUE AVEC UNE TOLERANCE AMELIORE

PATENT ASSIGNEE:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, (200263), Brunningstrasse 50, 65929 Frankfurt
am Main, (DE), (applicant designated states:
AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR; IE; IT; LI; LU; MC; NL; PT; SE)

INVENTOR:

Bosslet, Klaus, Dr., 20515 Addenbrook Way, Gaithersburg, MD 20879, (US)
Czech, Jorg, Dr., Kreutzacker 2a, 35041 Marburg, (DE)

Gerken, Manfred, Dr., Lahnblick 13, 35041 Marburg, (DE)

Straub, Rainer, DI., Holderleinstrasse 1, 35039 Marburg, (DE)

Blumrich, Matthias, Dr., Giessener Strasse 30, 35435 Wettenberg, (DE)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 879605 A2 981125 (Basic)
EP 879605 A3 981202

APPLICATION (CC, No, Date): EP 98108041 980502;

PRIORITY (CC, No, Date): DE 19720312 970515

DESIGNATED STATES: AT; BE; CH; CY; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR; IE; IT; LI;
LU; MC; NL; PT; SE

INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-047/48;

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 135

ABSTRACT WORD COUNT: 23

LANGUAGE (Publication, Procedural, Application): German; German; German

FULLTEXT AVAILABILITY:

| Available Text | Language | Update | Word Count |
|------------------------------------|----------|--------|------------|
| CLAIMS A | (German) | 9848 | 494 |
| SPEC A | (German) | 9848 | 2157 |
| Total word count - document A | | | 2651 |
| Total word count - document B | | | 0 |
| Total word count - documents A + B | | | 2651 |

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

...SPECIFICATION Stickstoff-Senfgas oder
N-Bis(2-chlorethyl-4-hydroxyanilin) ist, das der Wirkstoff
Neocarzinostatin, Calicheamicin, Epothilon A-C, Dynemicin oder
Esperamicin A ist, das der Wirkstoff eine die Ribosomen inaktivierende
Verbindung...

...CLAIMS das als Wirkstoff ein Anthrazyklin, vorzugsweise Doxorubicin
verwendet wird sowie Wirkstoffe aus der Gruppe Etoposide, Epothilon
A-C, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid,
Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin...